

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pédiatrie et génétique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Pierre E. FERRIER

**VACCINATION BCG,
CANCER ET MONONUCLEOSE INFECTIEUSE :
(Etude rétrospective de patients hospitalisés)**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par
Daniel BECK
de
Genève

Thèse No 3674

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

**VACCINATION BCG,
CANCER ET MONONUCLEOSE INFECTIEUSE :
(Etude rétrospective de patients hospitalisés)**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Daniel BECK

de

Genève

Thèse No 3674

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

La faculté de médecine, sur le préavis du professeur Pierre E. Ferrier,
autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre
d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 7 juin 1978

Le vice-doyen :
Antoine Cuendet

Thèse No 3674



Clinique universitaire de pédiatrie, Genève

Vaccination BCG, cancer et mononucléose infectieuse

Etude rétrospective de patients hospitalisés

D. BECK

Reçu le 26 mai 1978

Résumé

Une étude rétrospective de patients hospitalisés pour cancer (1966–1976) a été réalisée pour déterminer l'influence de la vaccination par le BCG, avec groupe contrôle identique pour l'âge et le sexe et étude similaire pour la mononucléose infectieuse. 54 patients sur les 105 du groupe cancer (51,42%) ont été vaccinés antérieurement par le BCG, 56 (53,33%) dans le groupe de contrôle et 22 sur les 65 (33,84%) du groupe mononucléose infectieuse ($p < 0,05$, χ^2). L'âge moyen d'admission pour cancer ou mononucléose infectieuse des sujets vaccinés est significativement plus élevé que celui des non-vaccinés, suggérant une protection temporaire induite par la vaccination. Ces résultats doivent être confirmés par une étude prospective avec sérologie pour virus d'Epstein-Barr.

Zusammenfassung

Eine retrospektive Studie (1966–1976) über hospitalisierte Krebspatienten wurde unternommen, um den Einfluss der BCG-Impfung zu analysieren. In gleicher Art wurden eine für Geschlecht und Alter identische Kontrollgruppe und hospitalisierte Patienten mit infektiöser Mononukleose untersucht. Von den 105 Krebspatienten waren 54 (51,42%) mit BCG geimpft, in der Kontrollgruppe 56 (53,33%) und von den 65 Patienten mit infektiöser Mononukleose 22 (33,84%) ($p < 0,05$, χ^2). Das Durchschnittsalter der geimpften Patienten bei der Spitalaufnahme für Krebs oder infektiöse Mononukleose ist signifikant höher als bei den nicht geimpften, was auf einen zeitlich beschränkten Schutzeffekt der Impfung hinweist. Diese Resultate müssen durch eine prospektive Studie mit serologischen Untersuchungen über das Epstein-Barr-Virus bestätigt werden.

Correspondance: Dr D. Beck, Clinique universitaire de pédiatrie, 30, bd de la Cluse, CH-1211 Genève

Summary

A retrospective study (1966–1976) of patients hospitalized for cancer was carried out to determine a possible relationship with BCG vaccination, with a control group matched for age and sex and a similar study concerning infectious mononucleosis. Among 105 patients with cancer, 54 (51.42%) had been previously vaccinated with BCG, 56 (53.33%) in the control group, and 22 (33.84%) among the 65 patients with infectious mononucleosis ($p < 0.05$, χ^2). The mean age on admission for cancer or infectious mononucleosis among vaccinees is significantly older than among non-vaccinees, suggesting a transient protection afforded by vaccination. These results need to be confirmed by a prospective study with Epstein-Barr virus serology.

La vaccination par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) a été employée à grande échelle depuis son introduction clinique en 1921. Son efficacité dans la prévention de la tuberculose, ses effets secondaires et sa mortalité négligeable sont devenus des données de santé publique bien délimitées par des études épidémiologiques [27, 41]. Son application a diminué dans les pays où la tuberculose a pratiquement disparu. Aux Etats-Unis par exemple, elle ne fait plus partie des vaccinations généralement recommandées [1]. En Suisse, elle reste largement répandue et pratiquée à tout âge pédiatrique, bien que non obligatoire. Son acceptation ou refus ne paraissent pas pour l'instant dépendre de raisons socio-économiques ou politiques évidentes. Dans d'autres pays où la tuberculose est toujours très active, elle reste par contre largement employée.

L'intérêt pour le BCG a été relancé par son introduction à la fin des années 60 comme stimulant de l'immunité non spécifique dans le traitement de certains cancers [26]. Des expériences animales avaient en effet démontré qu'une substance comme le BCG capable de stimuler le système réticulo-endothélial pouvait limiter la croissance tumorale si elle était donnée seulement 7 jours avant la transplantation tumorale [35]. Cette action était dépendante de l'antigénicité de la cellule tumorale, de la masse tumorale (nombre de cellules inférieur à 10^5), de l'intégrité immunologique de l'hôte et de l'injection systémique ou locale d'un nombre adéquat d'organismes [3, 35].

Le BCG est un stimulant puissant du système réticulo-endothélial, augmentant la résistance de l'hôte à des agressions spécifiques et non spécifiques. Il est très efficace contre la tuberculose, efficace contre la lèpre, salmonella, brucella abortus et certains virus, dont ceux du groupe herpès [21, 35]. Comme il est un organisme vivant atténué, il se multiplie chez l'hôte et reste efficace pendant longtemps (5 à 10 ans) [3].

Des épidémiologistes ont alors exploré la possibilité d'une diminution de l'incidence de leucémie dans une population humaine vaccinée par le BCG (Tab. 1). Deux études rétrospectives réalisées au Québec par DAVIGNON et à

Auteurs	Type et années d'études	Age et nombre de sujets étudiés	Type et nombre de cancers étudiés	Taux de cancer	Résultat statistique	Autres résultats importants
Davignon et al. [10]	rétrospective (selon certificats décès) 1960-1963	0-14 ans vacc.: 4 079 000 non-vacc.: 3 418 400	leucémies 96 191	2,35/100 000 5,6 /100 000	p < 0,001	- groupe contrôle d'accidentés: pas de différence - différence identique pour le groupe des vaccinés à la naissance
Rosenthal et al. [36]	rétrospective (selon certificats décès) 1964-1969	0-6 ans (noirs vaccinés à la naissance) vacc.: 54 414 non-vacc.: 172 986	leucémies 1 21	 0,31/100 000/an 2,02/100 000/an	 p = 0,04	étude complétée ultérieurement [37]: résultats similaires
Medical Research Council [27]	prospective (selon dossiers médicaux) 1950-1967	à partir de 14-15 ans vacc.: 19 415 non-vacc.: 12 867	tissus lymphopoiétiques + hématopoiétiques 7 8	 2,4/100 000/an 4,1/100 000/an	 non significatif	mortalité pour autres cancers plus grande dans le groupe des vaccinés, mais différence non significative
Comstock et al. [7] Alabama et Géorgie	prospective (selon dossiers médicaux) 1950-1971	à partir de 5 ans vacc.: 16 913 non-vacc.: 17 854	leucémie, Hodgkin, lymphosarcome 14 16	 82,8/100 000 89,6/100 000	 non significatif	pas de différence entre les races noire ou blanche
Comstock et al. [8] Puerto Rico	prospective (selon certificats décès) 1949-1969	à partir de 1-18 ans vacc.: 50 674 non-vacc.: 27 338	tous cancers 98 37	10,3/100 000/an 7,2/100 000/an	p = 0,07	- groupe vaccinés: moins de leucémies; lymphosarcomes et Hodgkin en excès - risque cancer augmenté pour groupe âge 10-18 ans début étude

Chicago par ROSENTHAL ont montré une réduction annuelle de moitié des morts par leucémies parmi les enfants ayant reçu la vaccination par le BCG par rapport à un groupe contrôle non vacciné, si celle-ci a été pratiquée à la naissance ou jusqu'à 15 ans [10, 36]. La première a été critiquée pour sa méthodologie et ses résultats ont été mis en doute [19, 42]. ROSENTHAL souligne que le BCG n'a jamais été cultivé dans les organes d'un hôte au-delà d'une année et demie après vaccination et que si celle-ci devait être prise en considération comme prévention contre le cancer, il faudrait la répéter fréquemment, probablement chaque année. Son étude a été allongée ultérieurement et conserve des résultats similaires [37]. Une autre recherche du même type à Glasgow n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes [19]. WAALER a comparé les taux de mortalité pour leucémies des enfants suédois (vaccinés à la naissance) à ceux des danois (vaccinés à 7 ans) et des norvégiens (vaccinés à 13–14 ans) sans trouver de différence significative [43].

Une étude prospective a été réalisée en Angleterre par le «Medical Research Council» dans le cadre d'un travail plus vaste concernant la prévention de la tuberculose [27]. Il s'agit d'une observation pendant 15 ans de sujets vaccinés par le BCG à l'âge de 14–15 ans. La mortalité due à des néoplasies malignes des tissus lymphatiques et hématopoiétiques est plus faible dans le groupe des vaccinés que dans le groupe contrôle. Par contre, celle secondaire aux autres cancers est plus élevée dans le groupe des vaccinés. Mais, aucune différence n'est statistiquement significative, bien que de même amplitude que celle trouvée par DAVIGNON sur des groupes plus grands.

COMSTOCK a réalisé une autre étude prospective en Géorgie et Alabama [7], comprenant une période d'observation de 21 ans et un groupe important de sujets vaccinés à partir de 5 ans. Aucune différence de taux de leucémie, de maladie de Hodgkin et de lymphosarcome n'est retrouvée entre les deux groupes, ni même entre les deux races composant l'étude.

Une deuxième étude de COMSTOCK provient de Puerto Rico et comprend un collectif d'enfants vaccinés à l'âge de 1 à 18 ans. La population n'y est pas généralement représentée, puisqu'un groupe important a refusé la vaccination pour des raisons politiques [8]. L'observation porte sur 18,8 années. Le nombre de morts par cancer dans le groupe des vaccinés est légèrement plus élevé que dans celui de contrôle. Les cas de lymphosarcome et de maladie de Hodgkin y sont plus nombreux, alors que les leucémies y sont au contraire moins fréquentes, mais de façon statistiquement non significative et variant selon l'âge d'entrée dans l'étude (avant l'âge de 10 ans). Un risque augmenté pour toutes les formes de cancer frappe les sujets vaccinés de 10 à 18 ans. Il se manifeste de plus une concentration de développement de maladie de Hodgkin 10 ans après la vaccination. Les résultats surprenants de cette dernière étude corroborent d'autres expériences animales ayant démontré un effet de BCG favorisant la croissance tumorale [5, 22] et des hypothèses concernant la régulation et la surveillance immunologique [39, 40].

Les limites de ces différentes études épidémiologiques, en plus de celles liées à toute approche rétrospective et prospective sont nombreuses: collectifs importants avec impossibilité de contrôler le nombre de ceux qui sortent des conditions géographiques de l'étude, cas de cancer dénombrés selon des certificats de décès en un temps où un certain nombre déjà survivaient pendant quelques années, représentativité faussée par des motivations individuelles ou communautaires, petit nombre de cas de néoplasies pour les études prospectives. Leurs résultats sont contradictoires, comme ceux des expériences animales. L'importance d'une éventuelle immunoprophylaxie du cancer subsiste pourtant et l'effet de la vaccination par le BCG reste à déterminer, à cause de son emploi étendu [15].

La mononucléose infectieuse est une maladie lymphoproliférative habituellement bénigne et limitée dans le temps, causée par le virus d'Epstein-Barr, qui fait partie du groupe herpès [33]. Il est présent dans le matériel de lavages pharyngés [29] et son génome est retrouvé dans les lymphocytes B du sang périphérique transformés en lignée cellulaire lymphoblastoïde [34]. Les composantes immunologiques de la maladie ont été récemment précisées [38]. Ses liens avec le cancer sont nombreux: le virus d'Epstein-Barr est associé à deux types de néoplasies malignes chez l'homme, le lymphome de Burkitt et le carcinome naso-pharyngien [20]. Son génome est également retrouvé dans les cellules tumorales [18]. La mononucléose infectieuse peut entraîner rapidement la mort dans certains cas isolés ou familiaux [2, 6] ou créer des déficits immunologiques permanents [31]. Cette évolution peut se produire en présence de déficits immunitaires primaires [32], mais pas nécessairement [6]. Elle est quelquefois associée temporellement à l'apparition d'une leucémie aiguë [23, 25] et ses rapports avec la maladie de Hodgkin sont étroits, puisqu'un titre élevé d'anticorps contre le virus d'Epstein-Barr se retrouve dans la forme à déplétion lymphocytaire et des cellules de Sternberg dans les biopsies de cas atypiques [16, 24]. DAMESHEK a émis l'hypothèse que la mononucléose infectieuse représente une leucémie limitée dans le temps et qu'une étude prospective des patients atteints devrait donner des résultats surprenants quant au développement ultérieur de leucémie ou lymphosarcome [9]. Une telle étude a été réalisée par MILLER [28] à partir de soldats ayant présenté une mononucléose infectieuse pendant la deuxième guerre mondiale et comprend une période d'observation de 20 ans. Elle est assortie d'une étude rétrospective contrôlée d'anciens combattants morts de cancer. Aucune différence significative ne se dégage de ces deux cohortes d'hommes adultes. La mononucléose infectieuse est donc un champ d'investigations particulièrement important pour la connaissance des mécanismes immunologiques régulateurs impliqués dans une prolifération cellulaire.

Des modifications immuno-hématologiques ont été décrites dans les expériences animales dans les premiers jours suivant l'inoculation du BCG [35]. Deux types de réponses furent constatés: une réponse précoce à prédominance

Tableau 2. Résultats comparatifs des 3 groupes concernant âge, sexe et vaccination BCG (moyenne $\pm$ erreur-standard)

	Nombre total	Age moyen (mois)	Sex		Vaccination BCG		Date vacc. connue (%)	Intervalle moyen vacc.-hosp. (mois)
			F (%)	M (%)	BCG - (%)	BCG + (%)		
Cancer	105	88,77 $\pm$ 5,56	56 (53,33)	49 (46,66)	51 (48,57)	54 (51,42)	36 (66,67)	38,27 $\pm$ 3,21
Contrôle	105	88,24 $\pm$ 5,47	56	49	49 (46,66)	56 (53,33)	31 (55,35)	37,12 $\pm$ 7,46
Mononucléose infectieuse	65	76,63 $\pm$ 6,06	26 (40,0)	39 (60,0)	43 (66,15)	22 (33,84)	15 (68,18)	31,2 $\pm$ 2,64
Tests d'homogénéité (χ^2 , t test)		p > 0,1	p > 0,1		p < 0,05		p > 0,25	p > $\approx$ 0,2

Tableau 3. Répartition des cancers

	Groupe complet		Groupe BCG connu	
	nombre	taux (%)	nombre	taux (%)
I. Leucémies				
lymphocytaire, indifférenciée aiguë	27	29,8	22	30,4
myélocytaire, myélo-monocytaire aiguë	12		9	
myélocytaire chronique	1		1	
II. Lymphomes	14	10,4	12	11,4
III. SNC	29	21,6	20	19,0
IV. S.N. sympathique	14	10,4	11	10,4
V. Rétinoblastomes	2	1,4	1	0,9
VI. Tumeurs rénales	6	4,4	5	4,7
VII. Tumeurs hépatiques	1	0,7	1	0,95
VIII. Tumeurs osseuses	11	8,2	10	9,52
IX. Cellules germinales et gonadiques	1	0,7	1	0,9
X. Tératomes	3	2,2	2	1,9
XI. Tissus mous	4	4,4	3	3,8
Rhabdomyosarcomes	2		1	
XII. Mélanomes	2	2,2	1	0,9
XIII. Divers	5	3,7	5	4,7
	134	100,0	105	100,0

histiocytaire et une tardive lymphocytaire accompagnant la réparation lésionnelle. Une intradermoréaction tuberculinique après 10 semaines était capable de produire une augmentation du rapport monocytes/lymphocytes suggérant une stimulation persistante du système réticulo-endothélial. Une étude des formules sanguines devrait permettre de déceler les signes éventuels d'une telle stimulation, en rapport ou non avec la vaccination par le BCG.

Patients¹ et méthodes

Les dossiers des patients hospitalisés pour cancer à la Clinique universitaire de pédiatrie pendant la période 1966–1976 ont été compilés pour l'information concernant une vaccination antérieure par le BCG et les valeurs de la formule sanguine complète obtenue au moment de l'admission des patients à l'hôpital. Les diagnostics ont pratiquement tous été posés sur la base d'un examen histologique ou cytologique.

Un groupe de contrôle d'âge et de sexe identiques aux patients dont le dossier contenait l'information concernant la vaccination par le BCG a été constitué en sélectionnant des enfants de même sexe hospitalisés la même année, avec date de naissance comprise dans un intervalle de ± 6

¹ Des tableaux casuistiques détaillés seront envoyés sur demande au lecteur intéressé, joints au tiré-à-part.

mois par rapport au groupe original, hospitalisés pour une cause autre que cancer ou mononucléose infectieuse.

Les dossiers des patients hospitalisés pour mononucléose infectieuse pendant la même période ont été également revus pour les mêmes informations. Le diagnostic a été posé selon le tableau clinique, hématologique et sérologique. Il n'est pas étayé par une mise en évidence sérologique ou de culture du virus d'Epstein-Barr, dont le rôle étiologique n'était pas déterminé pendant la majeure partie de la période étudiée.

L'analyse statistique pour l'homogénéité des 3 groupes a été établie selon les critères du χ^2 ou du test de Student; celle de la comparaison de moyennes cliniques ou hématologiques selon le test *t*. L'origine nationale des patients a été établie selon les fiches d'état civil contenues dans les dossiers. Pour les Suisses, elle a été subdivisée en 2 groupes: Genevois et Confédérés. Elle ne correspond pas forcément au lieu de résidence. Il n'existe pas d'information quant au type de vaccin utilisé et au nombre de germes injectés.

Résultats

Les caractéristiques de 3 groupes et les données concernant la vaccination par le BCG sont rassemblées dans le Tableau 2. Sur les 134 dossiers de cancer revus, 105 (78,35%) contenaient une information à propos de la vaccination par le BCG. La répartition des diagnostics oncologiques est donnée dans le Tableau 3. Elle correspond de très près aux valeurs trouvées dans une étude en provenance des Etats-Unis [45]. Il s'agit donc d'un échantillon représentatif des cancers de l'enfant. Il est composé de 56 garçons et de 49 filles. 54 patients ont été vaccinés par le BCG antérieurement au diagnostic (51,42%), tandis que 51 n'ont pas été vaccinés (48,57%). La date de la vaccination est précisée dans 36 cas (66,6%) pour lesquels l'intervalle moyen entre la vaccination et l'hospitalisation est de 38,3 mois (1-158 mois). L'âge moyen au moment du diagnostic pour le groupe avec mention de la vaccination BCG est de 88,8 mois (0-194 mois), se décomposant ainsi: pour le groupe vacciné 104,6 mois, pour le groupe non-vacciné 72,1 mois ($p < 0,01$) (Fig. 1).

Le groupe de contrôle est constitué de 105 patients dont 56 ont été vaccinés antérieurement (53,33%) et 49 pas vaccinés (46,66%). La date de la vaccination est précisée dans 31 cas (55,35%) pour lesquels l'intervalle moyen entre la vaccination et l'hospitalisation est de 37,1 mois (1-154 mois). L'âge moyen au moment de l'hospitalisation est de 88,2 mois et se répartit ainsi: pour le groupe vacciné 92,3 mois, pour le groupe non-vacciné 83,6 mois (non significatif) (Fig. 1).

Des 78 dossiers de mononucléose infectieuse consultés, 65 (83,33%) contenaient une information sur la vaccination par le BCG. Parmi ceux-ci, le test de Paul-Bunnell-Davidsohn est positif dans 68% des cas, valeur correspondant à la fréquence d'anticorps hétérophiles trouvée habituellement lors d'infection par le virus d'Epstein-Barr à l'âge moyen décrit [17]. Par l'adjonction du critère diagnostique d'une lymphocytose supérieure à 50% des globules blancs et de plus de 10% de lymphocytes atypiques, 90% des patients sont inclus. Le groupe est donc représentatif de la mononucléose infectieuse chez l'enfant en l'absence

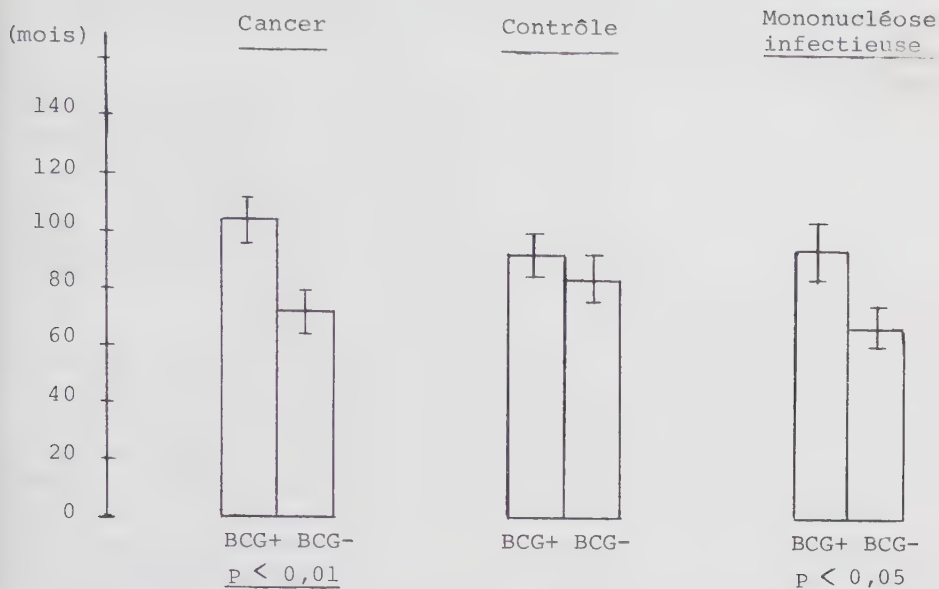


Fig. 1. Répartition de l'âge moyen selon vaccination BCG (moyenne $\pm$ erreur-standard).

d'une sérologie pour le virus d'Epstein-Barr. 22 patients (33,84%) ont été vaccinés antérieurement. Le test d'homogénéité du χ^2 appliqué aux trois groupes donne une probabilité $p < 0,05$ que les résultats soient dus à des fluctuations fortuites. La date de la vaccination est précisée dans 15 cas (68,18%) avec intervalle moyen vaccination-hospitalisation de 31,2 mois (9-71 mois). Le groupe est formé de 26 filles et de 39 garçons. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 79,5 mois (10-197 mois) pour le groupe entier, 76,7 mois pour le groupe avec information sur la vaccination, 94,6 mois pour le groupe vacciné et 67,4 mois pour le groupe non-vacciné ($p < 0,05$) (Fig. 1). L'origine nationale ne présente pas de variations importantes entre les 3 groupes. Les non-Suisses représentent 52% du groupe des cancers, 47% du groupe de contrôle et 50% du groupe des mononucléoses infectieuses, les Genevois respectivement 19%, 22% et 29%, les Confédérés 29%, 31% et 21%. Les résultats de l'étude des formules sanguines sont groupés dans le Tableau 4. Aucune différence statistiquement significative n'est révélée à cause de la dispersion très grande des valeurs.

Discussion

Cette étude rétrospective est grevée de limites importantes. Les collectifs de patients sont réduits, à cause des conditions géographiques et nationales de la Clinique et, en ce qui concerne la mononucléose infectieuse, de la rareté de cette manifestation clinique d'une infection primaire par le virus d'Epstein-Barr

Tableau 4. Résultats des formules sanguines pour les 3 groupes (moyenne $\pm$ erreur-standard).
A = cancer; B = contrôle; C = mononucléose infectieuse

I. <i>Leucocytes</i>	A: (blastés inclus)	BCG + (51)	20682,35 $\pm$ 6960,68	$t = 0,95$
		BCG - (46)	13290,21 $\pm$ 3593,56	
	B:	BCG + (54)	7914,81 $\pm$ 621,33	$t = 1,51$
		BCG - (47)	9247,87 $\pm$ 639,46	
	C:	BCG + (22)	12918,18 $\pm$ 1175,37	$t = 0,19$
		BCG - (43)	12616,27 $\pm$ 929,63	
II. <i>Granulocytes</i>	A: (sans les blastés)	BCG + (49)	4212,14 $\pm$ 452,6	$t = 0,88$
		BCG - (45)	5719,15 $\pm$ 1597,29	
	B:	BCG + (52)	4493,67 $\pm$ 556,15	$t = 1,54$
		BCG - (47)	5663,40 $\pm$ 522,52	
	C:	BCG + (22)	3961,04 $\pm$ 710,37	$t = 0,14$
		BCG - (43)	4055,32 $\pm$ 329,41	
III. <i>Monocytes</i>	A:	BCG + (49)	503,83 $\pm$ 79,66	$t = 0,13$
		BCG - (45)	490,17 $\pm$ 71,33	
	B:	BCG + (52)	453,8 $\pm$ 47,13	$t = 1,72$
		BCG - (47)	595,29 $\pm$ 68,09	
	C:	BCG + (22)	881,54 $\pm$ 177,86	$t = 0,17$
		BCG - (43)	920,04 $\pm$ 136,86	
IV. <i>Lymphocytes</i>	A: (sans les blastés)	BCG + (49)	2930,30 $\pm$ 339,36	$t = 1,33$
		BCG - (45)	3570,57 $\pm$ 348,74	
	B:	BCG + (52)	2660,78 $\pm$ 201,78	$t = 0,01$
		BCG - (47)	2657,65 $\pm$ 229,63	
	C: (sans lymphocytes atypiques, cf. V)	BCG + (22)	6519,27 $\pm$ 699,80	$t = 0,45$
		BCG - (43)	6066,06 $\pm$ 633,57	
V. <i>Lymphocytes atypiques</i>	C:	BCG + (22)	1110,09 $\pm$ 369,50	$t = 0,11$
		BCG - (43)	1180,25 $\pm$ 420,82	
VI. <i>Rapport monocytes/lymphocytes</i> (à l'exclusion des rapports 0 et ∞)	A:	BCG + (43)	0,217 $\pm$ 0,031	$t = 0,21$
		BCG - (39)	0,208 $\pm$ 0,028	
	B:	BCG + (52)	0,235 $\pm$ 0,045	$t = 0,82$
		BCG - (46)	0,284 $\pm$ 0,036	
	C:	BCG + (21)	0,163 $\pm$ 0,029	$t = 0,67$
		BCG - (41)	0,272 $\pm$ 0,114	

dans le groupe d'âge considéré [12] et du pourcentage peu élevé d'hospitalisations.

La méthodologie employée (enquête sur dossiers), inévitable dans cette étude à cause de la longue période d'observation, est liée à une imprécision des données. Selon DAVIGNON [11], elle aboutit à une surestimation du nombre des vaccinés, car les parents confondent fréquemment test tuberculinique et vaccination. Mais la réalisation d'un groupe contrôle selon les mêmes techniques permet d'atténuer l'impact de la méthodologie dans l'évaluation des résultats. De plus, beaucoup d'informations ont été consignées dans les dossiers sur la base d'un carnet de vaccination.

La grande variabilité de provenance géographique et nationale des patients rend impossible la mise en relation des résultats avec le pourcentage de sujets vaccinés dans la population en général pour le groupe d'âge concerné; elle ne permet pas non plus un contrôle sur le type de vaccin utilisé.

L'interprétation des résultats est également dépendante de la constitution des groupes. Ceux du cancer et de contrôle ont été rendus identiques pour l'âge et le sexe. Celui de la mononucléose infectieuse, bien que ne présentant pas de différence statistiquement significative selon les paramètres étudiés, réalise un âge moyen inférieur aux autres et une répartition selon le sexe différente, source d'erreurs éventuelles. Cette dernière cependant ne doit être que le reflet d'une fluctuation fortuite de l'échantillonnage, car la maladie frappe également les deux sexes, avec une atteinte plus précoce pour les filles, mais seulement à partir de l'adolescence [12]. L'étude par ailleurs produit des résultats significatifs analysables à la lumière des limites exposées ci-dessus. Pour le cancer, la similitude des résultats concernant la vaccination antérieure par le BCG avec ceux du groupe contrôle confirme vraisemblablement l'absence d'effet mentionné par la plupart des études précédentes. Mais la différence significative d'âge moyen au moment de l'admission entre les groupes des vaccinés et de non-vaccinés suggère un effet protecteur transitoire de la vaccination par le BCG, d'autant plus qu'elle n'est pas retrouvée dans le groupe contrôle. Aucune fragmentation des résultats selon le type de cancer n'a été établie, à cause du petit nombre de cas.

Pour la mononucléose infectieuse, le pourcentage significativement différent de vaccinés par rapport aux deux autres groupes pris ensemble ou isolément évoque une protection induite par la vaccination BCG antérieure, résultat renforcé par la différence significative d'âge moyen au moment de l'admission entre les vaccinés et les non-vaccinés. Il n'est pas possible dans le cadre de cette étude de déterminer si la protection existe contre la mononucléose infectieuse, tableau clinique d'une infection primaire par le virus d'Epstein-Barr ou contre le virus lui-même. Seule une étude épidémiologique prospective à partir d'une population uniforme avec pourcentage connu de vaccination par le BCG et de séro-positivité pour le virus d'Epstein-Barr permettrait de savoir définitivement si la vaccination par le BCG induit une protection et contre quoi.

L'étude des formules sanguines ne permet pas de déceler une différence

statistiquement significative entre les groupes de vaccinés et de non-vaccinés évoquant une stimulation persistante du système réticulo-endothélial. Résultats prévisibles, puisque les expériences animales n'ont montré que des modifications pendant une période d'observation brève après la vaccination, mais décevants dans le contexte d'une observation mentionnant les granulomes de cellules épithéloïdes dans différents organes (foie, poumons, rate, etc.) jusqu'à 40 mois après la vaccination [14], signes d'une dissémination hématogène du BCG à partir de l'endroit de vaccination et d'une stimulation du système réticulo-endothélial. Il est très vraisemblable qu'une telle stimulation ne puisse être démasquée que par une séparation des lymphocytes en cellules B et T ou même par une sous-classification des cellules T [13].

Le BCG reste un immunopotenteur très largement employé en immunothérapie [30], capable de stimuler les macrophages dans leur activité phagocytaire, d'augmenter leur synthèse d'enzymes digestifs et leurs divisions et d'induire par leur entremise une inhibition et une destruction des cellules cancéreuses en culture de tissu, alors que les cellules normales sont respectées [30]. Les macrophages seraient responsables de la sécrétion d'un «facteur de nécrose tumorale» (NF), médiateur chez l'animal de la destruction cellulaire tumorale *in vivo* et *in vitro* et de la différenciation lymphocytaire [30]. De plus, un autre type de cellule cytotoxique («non-macrophage») apparaît chez l'animal après BCG [44].

La vaccination par le BCG n'est certainement pas une réponse définitive au problème de l'immunoprophylaxie du cancer ou de la mononucléose infectieuse: les résultats contradictoires des expériences animales et des études épidémiologiques en sont l'illustration, ainsi que le développement d'une mononucléose infectieuse fatale chez un patient préalablement vacciné par le BCG [6]. Une intervention plus efficace devra probablement être dirigée activement ou passivement contre des antigènes plus spécifiques, par exemple les antigènes tumoraux de transplantation (TSTA) [4] ou dans le cas du virus d'Epstein-Barr par un vaccin anti-viral, avec tous les risques que représente l'emploi comme vaccin d'un virus vivant atténué.

Conclusion

Une étude rétrospective de patients hospitalisés concernant la vaccination antérieure par le BCG montre une absence vraisemblable d'effet de cette dernière sur la fréquence ultérieure de cancer, avec pourtant une protection transitoire éventuelle sous forme d'un délai d'apparition, et une protection relative possible contre le développement d'une mononucléose infectieuse, sans pouvoir déterminer s'il s'agit d'une protection contre le virus d'Epstein-Barr lui-même ou contre la manifestation clinique de l'infection. Ces résultats devraient être confirmés par une étude prospective contrôlée, comprenant une évaluation de la séro-positivité pour le virus d'Epstein-Barr des sujets inclus.

Remerciements: A PAULE DORIOT et MARIE-LAURE LE COGNAT pour leur assistance technique et secrétariale.

- 1 American Academy of Pediatrics: Report of the committee on infectious diseases, 1974.
- 2 Bar R. S., Delor C. J., Clausen K. P. et al.: Fatal infectious mononucleosis in a family. *New Engl. J. med.* 290, 363–367 (1974).
- 3 Bast R. C., Zbar B., Borsos T., Rapp H. J.: BCG and cancer. *New Engl. J. Med.* 290, 1413–1420, 1458–1469 (1974).
- 4 Bernstein I. D., Wright P. W.: Immunology and immunotherapy of childhood neoplasia. *Pediat. Clin. N. Amer.* 23, 93–109 (1976).
- 5 Bluming A. Z.: BCG: a note of caution. *New Engl. J. Med.* 289, 860–861 (1973).
- 6 Britton S., Andersson-Anvret M., Gergely P. et al.: Epstein-Barr-virus immunity and tissue distribution in a fatal case of infectious mononucleosis. *New Engl. J. Med.* 298, 89–92 (1978).
- 7 Comstock G. W., Livesay V. T., Webster R. G.: Leukaemia and BCG. A controlled trial. *Lancet* 1971/II, 1062–1063.
- 8 Comstock G. W., Martinez I., Livesay V. T.: Efficacy of BCG vaccination in prevention of cancer. *J. nat. Cancer Inst.* 54, 835–839 (1975).
- 9 Dameshek W.: Speculations on the nature of infectious mononucleosis. In: *Infectious mononucleosis* (Carter R. L., Penman H. G., eds.), p. 238. Blackwell, Oxford 1969.
- 10 Davignon L., Lemonde P., Robillard P. et al.: BCG vaccination and leukaemia mortality. *Lancet* 1970/II, 638.
- 11 Davignon L., Lemonde P., St-Pierre J. et al.: BCG vaccination and leukaemia mortality. *Lancet* 1971/I, 80–81.
- 12 Evans A. S., Niederman J. C.: Epstein-Barr virus in viral infections of humans (Evans A. S., ed.), p. 209. Plenum Publishing Corporation, New York 1976.
- 13 Fudenberg H. H., Wybran J.: T-rossette-forming cells, cellular immunity and cancer. *New Engl. J. Med.* 292, 475 (1975).
- 14 Gormsen H.: On the occurrence of epithelioid cell granulomas in the organs of BCG-vaccinated human beings. *Acta path. microbiol. scand. Suppl.* III, p. 117–120 (1955).
- 15 Hoover R. N.: Bacillus Calmette-Guérin vaccination and cancer prevention. A critical review of the human experience. *Cancer Res.* 36, 652–654 (1976).
- 16 Johansson B.: Epstein-Barr virus associated antibody patterns in malignant lymphoma and leukemia. *Int. J. Cancer* 8, 475–486 (1971).
- 17 Karzon D. T.: Infectious mononucleosis. *Advanc. Pediat.* 1976, 231–265.
- 18 Kaschka-Dierich A. A., Lindahl T., Bornkamm G. W. et al.: Intracellular forms of Epstein-Barr virus DNA in human tumor cells in vivo. *Nature (Lond.)* 260, 302–306 (1976).
- 19 Kinlen L. J., Pike M. C.: BCG vaccination and leukaemia: evidence of vital statistics. *Lancet* 1971/II, 398–402.
- 20 Klein G.: The Epstein-Barr virus and neoplasia. *New Engl. J. Med.* 293, 1353–1357 (1975).
- 21 Larson C. L.: Herpesvirus hominis type 2 infections in rabbits: effect of prior immunization with attenuated mycobacterium bovis (BCG) cells. *Infect. Immun.* 6, 465–468 (1972).
- 22 Lemonde P.: Ambivalent effects of BCG in experimental neoplasms. In: *BCG in cancer immunotherapy* (Lamoureux G., Turcotte R., Portelance V., eds.), p. 155–165. Grune & Stratton, New York 1976.
- 23 Levine P. H.: Infectious mononucleosis prior to acute leukemia: a possible role for the Epstein-Barr virus. *Cancer (Philad.)* 30, 875–880 (1972).
- 24 McMahon N. J.: Reed-Sternberg cells in infectious mononucleosis. *Amer. J. Dis. Child.* 120, 148–150 (1970).
- 25 Malpuech G., Didier J., Bezou M. J. et al.: Fait clinique: révélation simultanée d'une leucémie aiguë lymphoblastique et d'une mononucléose infectieuse. *Pédiatrie* 28, 447–452 (1973).
- 26 Mathe G., Amiel J. L., Schwarzenberg L. et al.: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1969/I, 697.

- 27 Medical Research Council: BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Bull. WHO* 46, 371-385 (1972).
- 28 Miller R. W., Beebe G. W.: Infectious mononucleosis and the empirical risk of cancer. *J. nat. Cancer Inst.* 50, 315-321 (1973).
- 29 Niederman J. C., Miller G., Pearson H. A. et al.: Infectious mononucleosis: Epstein-Barr virus shedding in saliva and the oropharynx. *New Engl. J. Med.* 294, 1355-1359 (1976).
- 30 Oettgen H. F.: Immunotherapy of cancer. *New Engl. J. Med.* 297, 484-491 (1977).
- 31 Provisor A. J., Iacuone J. J., Chilcote R. R.: Acquired agammaglobulinemia after a life-threatening illness with clinical and laboratory features of infectious mononucleosis in three related male children. *New Engl. J. Med.* 293, 62-65 (1975).
- 32 Purtilo D. T., Deflorio D., Hutt M. L.: Variable phenotypic expression of an X-linked recessive lymphoproliferative syndrome. *New Engl. J. Med.* 297, 1077-1081 (1977).
- 33 Rapp C. E., Hewetson J. F.: Infectious mononucleosis and the Epstein-Barr virus. *Amer. J. Dis. Child.* 132, 78-86 (1978).
- 34 Rocchi G., De Felici A., Ragona G. et al.: Quantitative evaluation of Epstein-Barr-virus-infected mononuclear peripheral blood leukocytes in infectious mononucleosis. *New Engl. J. Med.* 296, 132-134 (1977).
- 35 Rosenthal S. R.: BCG in cancer and leukemia. *Bull. Inst. Pasteur* 70, 29-50 (1972).
- 36 Rosenthal S. R., Crispen R. G., Thorne M. G. et al.: BCG vaccination and leukemia mortality. *J. Amer. med. Ass.* 222, 1543-1544 (1972).
- 37 Rosenthal S. R.: BCG vaccination against cancer and leukemia: suggestion for retrospective studies. In: *BCG in cancer immunotherapy* (Lamoureux G., Turcotte R., Portelance V., eds.). Grune & Stratton, New York 1976.
- 38 Royston I., Sullivan J. L., Periman P. O. et al.: Immunity to Epstein-Barr-virus-transformed lymphoblastoid cells in infectious mononucleosis. *New Engl. J. Med.* 293, 1159-1173 (1975).
- 39 Schwartz R. S.: Immunoregulation, oncogenic viruses and malignant lymphomas. *Lancet* 1972/I, 1266-1269.
- 40 Schwartz R. S.: Another look at immunologic surveillance. *New Engl. J. Med.* 293, 181-184 (1975).
- 41 Sparks F. C.: Hazards and complications of BCG immunotherapy. *Med. Clin. N. Amer.* 60, 499-509 (1976).
- 42 Stewart A. M., Draper G. J.: BCG vaccination and leukaemia mortality. *Lancet* 1970/II, 983 et 1971/I, 799.
- 43 Waaler H. T.: BCG and leukaemia mortality. *Lancet* 1970/II, 1314.
- 44 Wolfe S. A., Tracey D. E., Henney C. S.: Induction of "natural killer" cells by BCG. *Nature (Lond.)* 262, 584-586 (1976).
- 45 Young J. L., Miller R. W.: Incidence of malignant tumors in U.S. children. *J. Pediat.* 86, 254-258 (1975).

